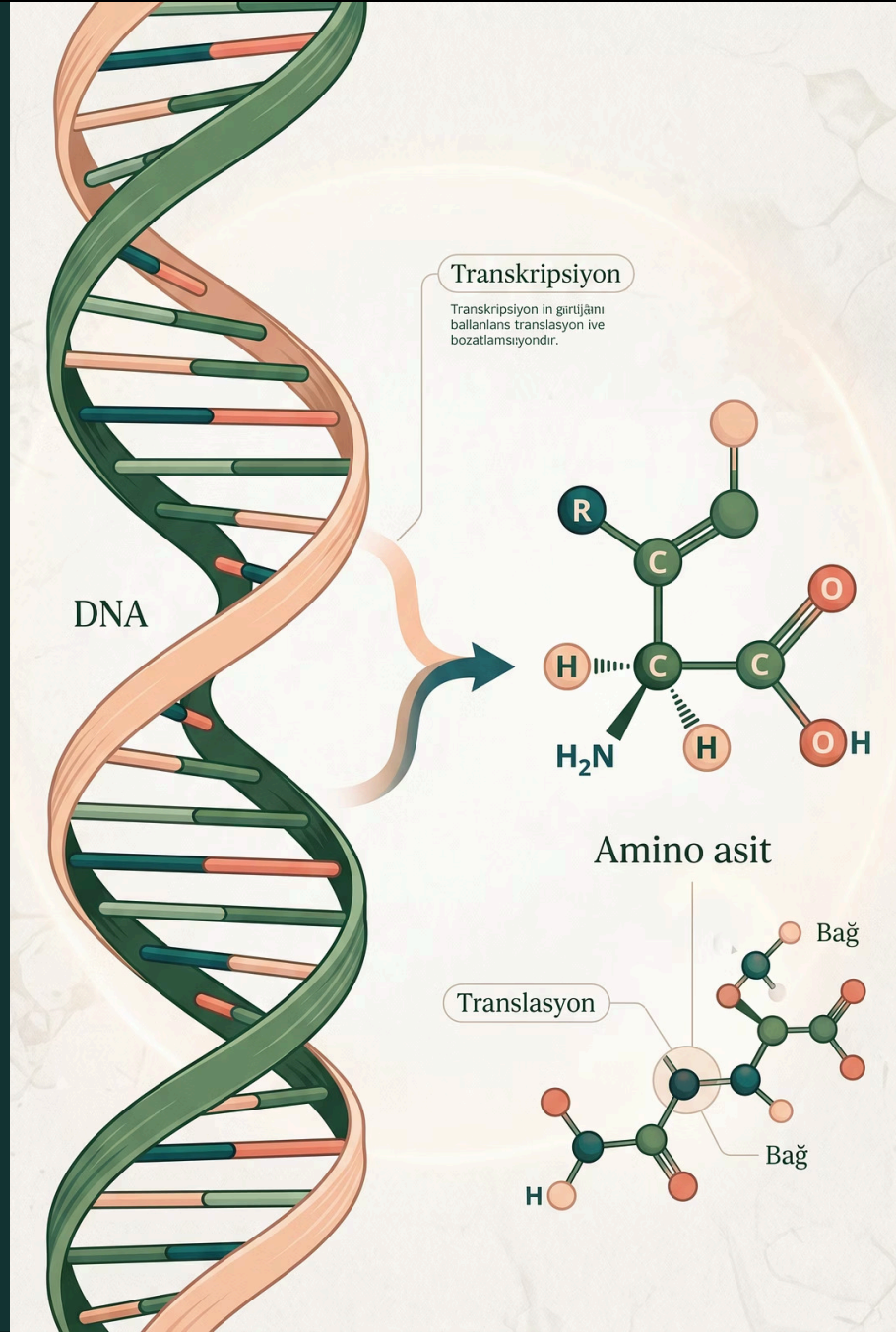
Kiralitenin Biyolojik Sistemlerdeki Önemi

Moleküler Simetriden Reseptör Uyumuna

Ders Sunumu — *Teradigma*



Kiralitenin Tanımı: Maddenin Geometrik İmzası

Kiralite: Bir cismin veya molekülün, kendi ayna görüntüsüyle üst üste çakışamaması durumudur

Kelime Kökü

Yunanca *kheir* — "el" anlamında

İnsan Elleri

Sağ elin ayna görüntüsü sol eldir; avuç içleri aynı yöne bakacak şekilde üst üste konulduğunda parmaklar eşleşmez

İki Form

Kiral moleküller birbirinin ayna görüntüsü olan iki forma ayrılır: **L- (Levo/Sol)** ve **D- (Dextro/Sağ)**

Rasemik Karışım: Kimyanın Beklentisi

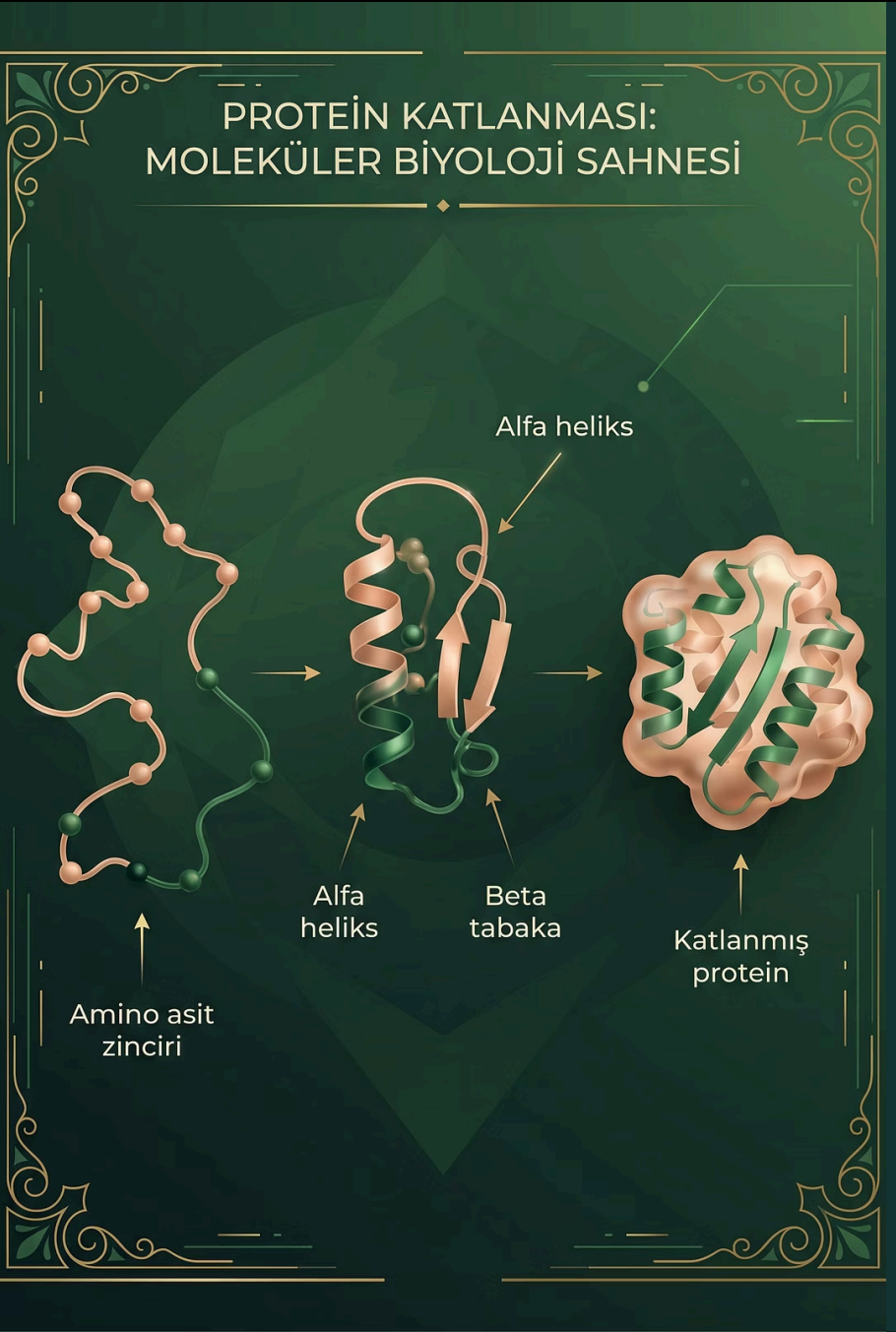
Dışarıdan müdahale olmaksızın (akiral şartlarda) gerçekleşen kimyasal sentezler, termodinamiğin zorunlu sonucu olarak sağ ve sol formdaki molekülleri eşit miktarda üretir

Rasemik Karışım

%50 L-form + %50 D-form
eşit dağılım

Termodinamiğin öngördüğü en yüksek entropi durumudur

> Peki canlı sistemlerde bu istatistiksel eşitlik neden tamamen yıkılmıştır?



Biyolojik Homokiralite: İstatistiğin İstisnası

Canlılığın temel yapı taşları, mutlak bir kiral seçicilikle kodlanmıştır

Amino Asitler

Proteinlerin tüm amino asitleri istisnasız **L- formunda**

DNA / RNA Şekerleri

Riboz ve deoksiriboz mutlak surette **D- formunda**

Evrensel Kural

Biyolojik Homokiralite — tüm canlılarda geçerli

⚠ Bir protein zincirine sızacak tek bir D-formlu amino asit, proteinin üç boyutlu katlanmasını imkansız kılar ve enzimatik fonksiyonu bozar

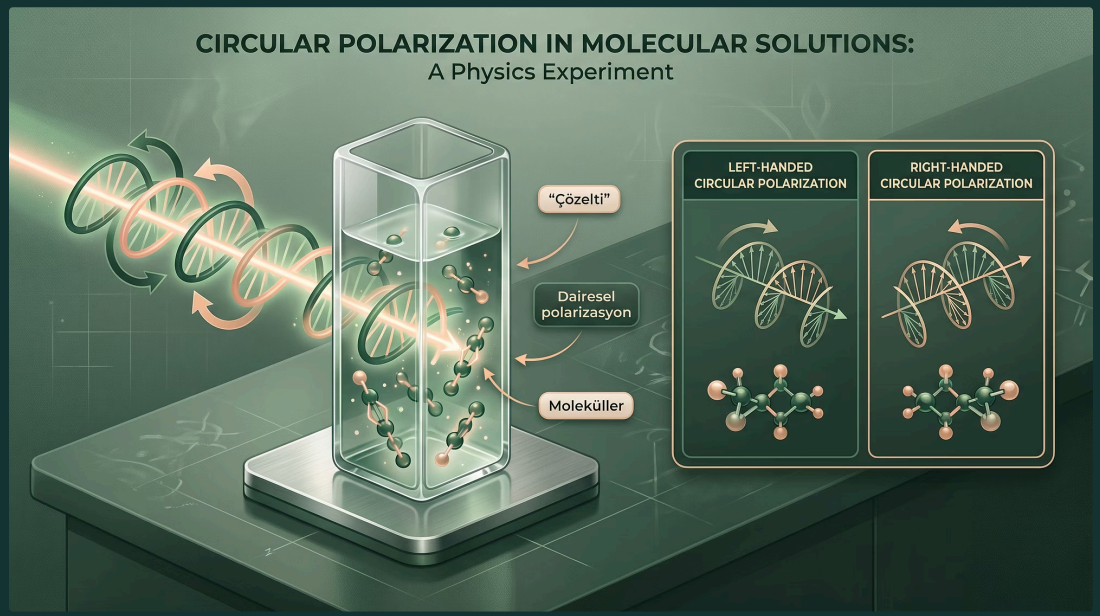
Homokiralitenin Kökeni: Kimyasal Engeller

Rasemik bir ortamdan homokiral bir sisteme geçişin önünde üç temel kimyasal bariyer kodlanmıştır

Bu üç bariyer, rasemik bir ortamdan kendiliğinden homokiral bir sisteme geçişin neden termodinamik olarak son derece güç olduğunu açıklamaktadır.

Fiziksel Teoriler: Dış Etken Arayışı

Kimyasal süreçlerin yetersiz kalması, araştırmacıları fiziksel dış etkenlere yöneltmiştir



Polarize Işık

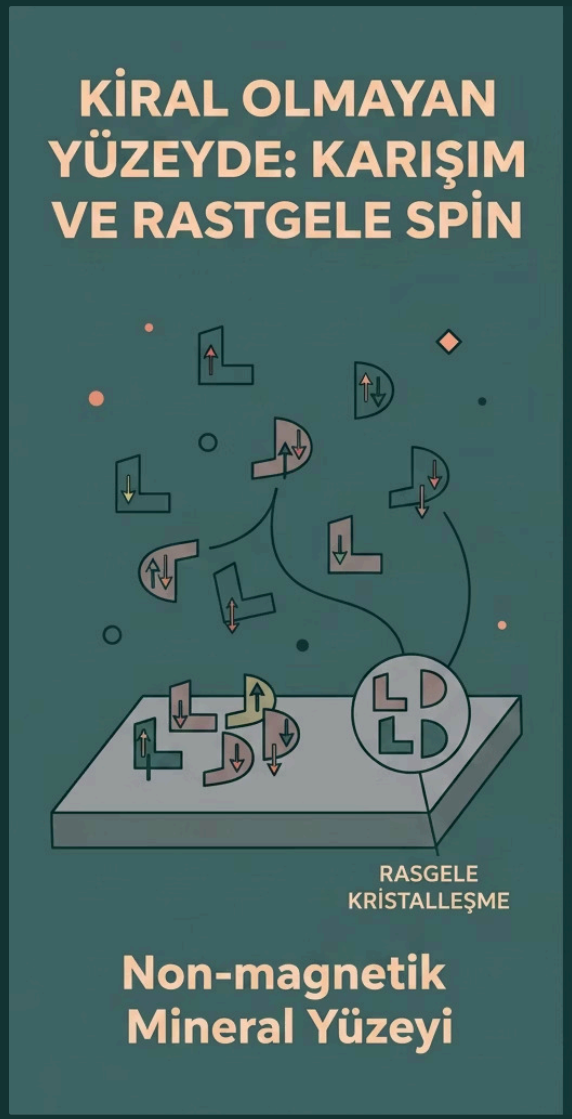
Dairesel polarize ışığın rasemik karışımda %1–2 düzeyinde bir dengesizlik oluşturabileceği öne sürülmüştür; ancak bu farkın biyolojinin gerektirdiği %100 saflığa nasıl ulaştığı yanıtsız kalmaktadır

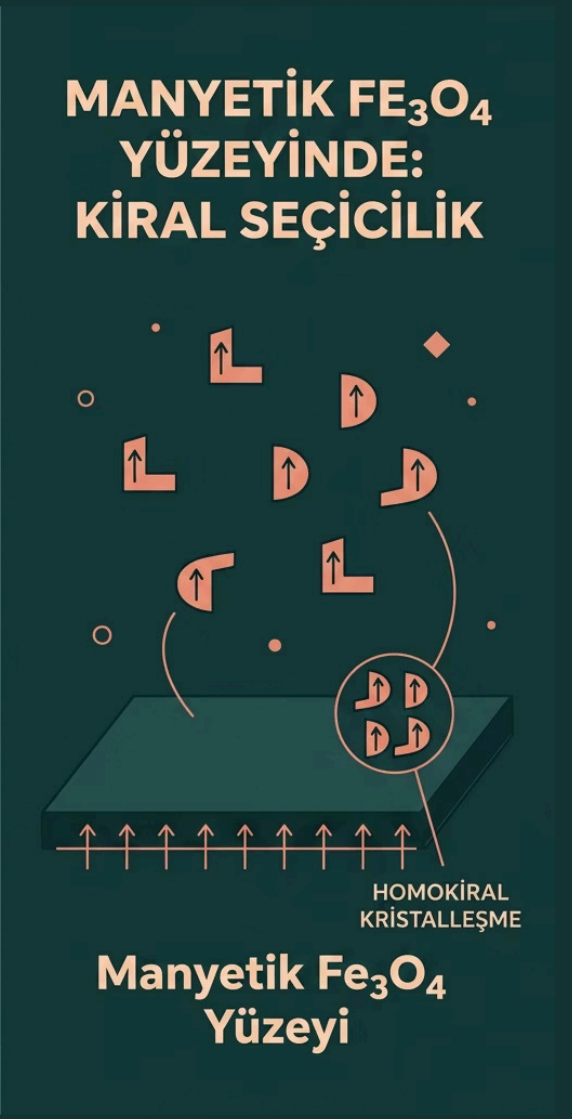
Murchison Meteoriti (1969)

Bazı amino asitlerin L-formunda hafif fazlalık gösterdiği saptanmıştır; bu mikroskobik farkın okyanuslarda seyrelip kaybolmadan nasıl korunduğu açıklanamamıştır

Manyetik Yüzeyler ve CISS Etkisi

2023–2024 yıllarında yürütülen deneyler, homokiralite tartışmasına yeni bir boyut kazandırmıştır





- Manyetit (Fe3O4) gibi manyetik mineral yüzeyleri, kiral seçici olarak işlev görebilir
- **Kiral Uyarılmış Spin Seçiciliği (CISS)** etkisi nedeniyle elektron spinleri ile moleküler kiralite arasında bir etkileşim kurulur
- Bu yüzeylerde kristalleşen RNA öncüleri (ribo-aminooksazolin) homokiral olarak ayrılabilmektedir

> Cansız bir taşın RNA'nın "sağ elini" "sol elinden" ayırt ederek yalnızca doğru olanı kristalleştirmesi, maddenin kendi şuuruyla değil, ona yüklenen fiziksel yasaların bir sonucudur

İstatistiksel İmkansızlık

Matematiksel çerçeveden bakıldığında homokiralitenin tesadüfle açıklanabilirliği sorgulanır hale gelmektedir

2^{100}

Olasılık Paydası

100 amino asitten oluşan bir proteinin rasemik havuzdan yalnızca L-amino asit seçerek oluşma olasılığı — yaklaşık 10^{30}'da 1

∞

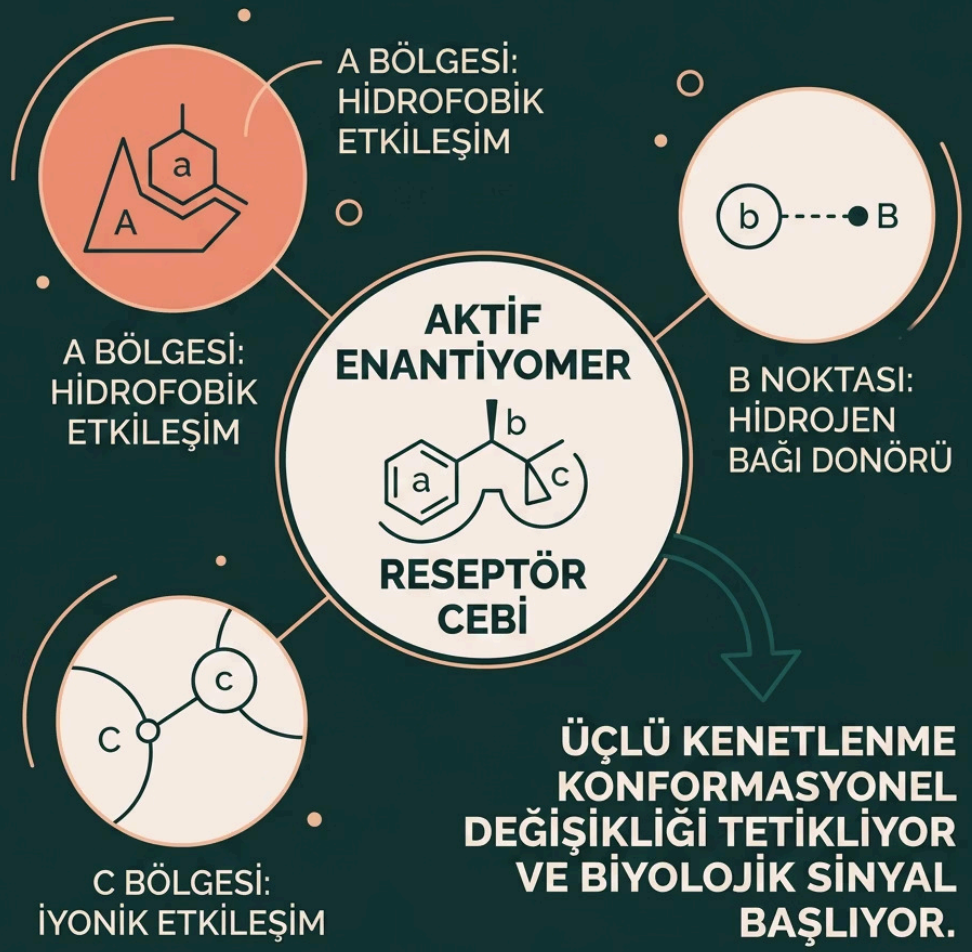
Birikim Zorluğu

Bir hücrede binlerce farklı protein, DNA ve RNA'nın aynı anda, aynı kiral saflıkta bulunması zorunluluğu bu hesabı tamamen anlamsız kılar

Bu sayı, evrenin yaşı ve atom sayısından hareketle hesaplanan olasılık sınırlarının çok ötesindedir.

Üç Nokta Etkileşim Modeli

Easson-Stedman Hipotezi (1933): Reseptörün iki enantiomeri birbirinden ayırt edebilmesi için ligand ile reseptör bağlanma cebi arasında **en az üç noktadan** spesifik etkileşim zorunludur



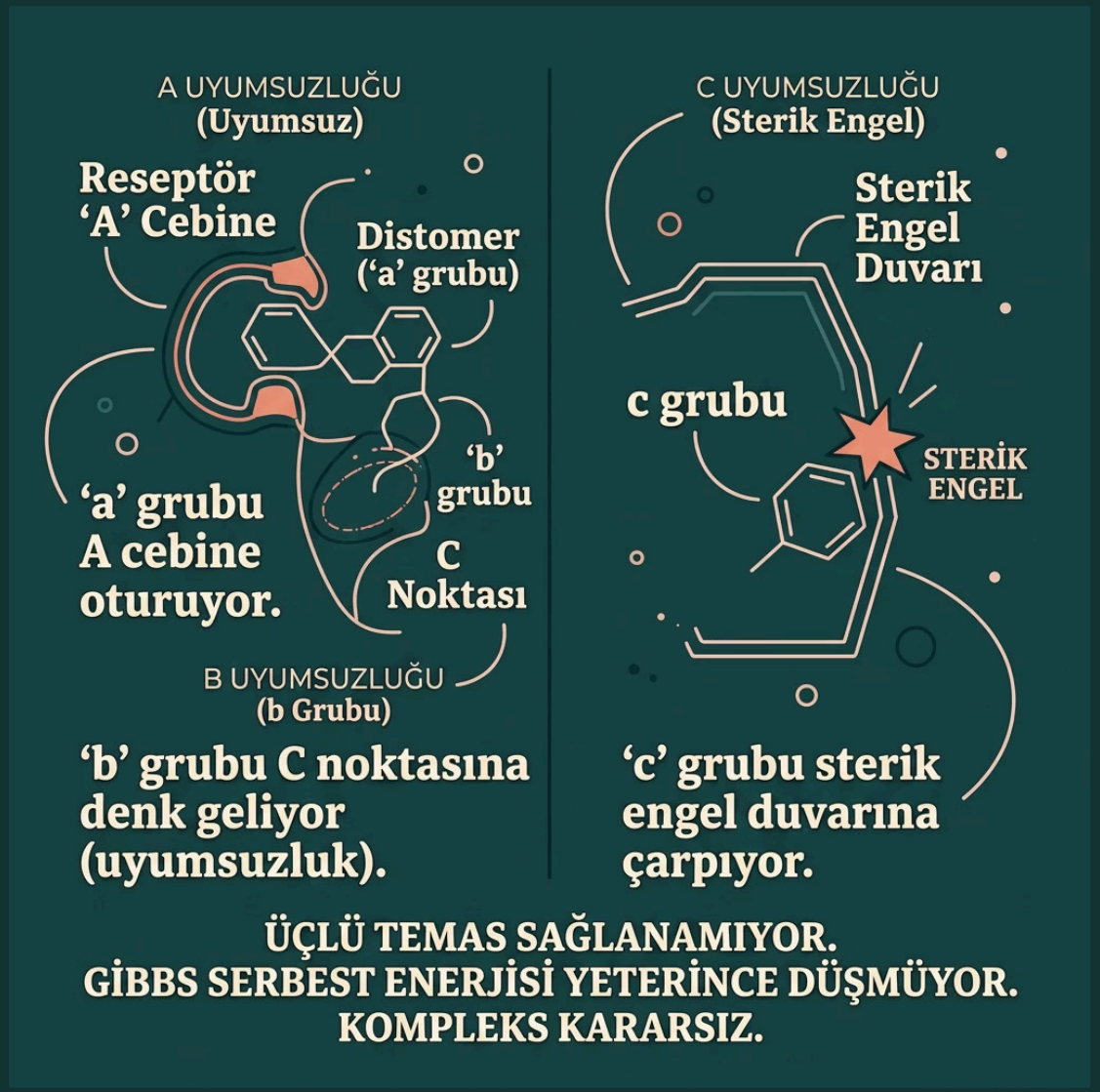
Aktif Enantiomerin (Eutomer) Bağlanması

- **a grubu** → Reseptörün hidrofobik A cebine oturur
- **b grubu** → Reseptörün hidrojen bağı donörü B noktasıyla etkileşir
- **c grubu** → Reseptörün iyonik etkileşim C bölgesiyle bağ kurar

Bu üçlü kenetlenme, reseptörde konformasyonel değişikliği tetikleyerek biyolojik sinyali başlatır

İnaktif Enantiomerin Durumu

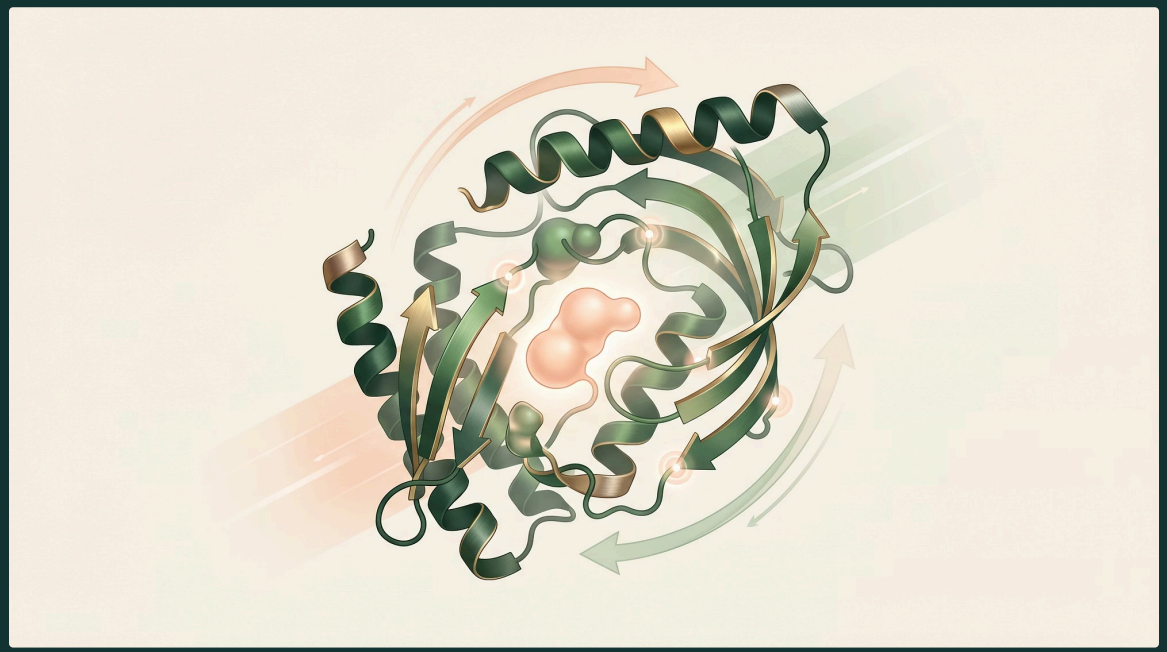
Molekülün ayna görüntüsü olan **distomerde** grupların atomik yapısı aynıdır; uzaydaki diziliş terstir



- a grubu A cebine otursa bile b grubu C noktasına denk gelir — **uyumsuzluk**
- c grubu boşluğa ya da sterik engel oluşturan bir duvara çarpar
- Üçlü temas sağlanamaz; Gibbs serbest enerjisi (ΔG) yeterince düşmez, kompleks kararsız olur
- Distomer ya hiç bağlanmaz ya da reseptörü yanlış kilitleyerek **antagonist** etki gösterir

İndüklenmiş Uyum: Dinamik Reseptör Modeli

Klasik anahtar-kilit modelinin yerini alan **İndüklenmiş Uyum (Induced Fit)** modeli, reseptörün dinamik yapısını esas alır



- Reseptör, doğru enantiomeri algıladığında şeklini hafifçe değiştirerek onu sarmalar
- Kiralite, bu sarmalama hareketinin doğru yöne gerçekleşmesini sağlayan kılavuzdur
- Stanford Üniversitesi'nin 2025 tarihli enzim çalışmaları: enzimler reaksiyon sırasında binlerce mikro-durumdan geçer; kiral uyum reaksiyon hızını trilyonlarca kat artırır

Doğru kiraliteye sahip olmayan bir sistemde saniyeler süren reaksiyon milyonlarca yıl alabilirdi

Talidomid Faciası: Tarihsel Arka Plan

1957 yılında Alman firması Chemie Grünenthal, "Contergan" ticari adıyla Talidomid'i hamile kadınlarda sabah bulantısına ve uyku sorunlarına karşı güvenli bir ilaç olarak piyasaya sürdü

1. **1957**
   Talidomid piyasaya sürüldü — rasemik karışım olarak
2. **1957–1961**
   Fokomeli vakaları görülmeye başlandı; 10.000'den fazla bebek etkilendi
3. **1961**
   İlaç piyasadan çekildi

O dönemin düzenlemeleri, kiral moleküllerin enantiomerlerinin ayrı ayrı test edilmesini zorunlu kılmıyordu. İlaç, (R)- ve (S)- enantiomerlerini eşit oranda içeren **rasemik karışım** olarak hastalara verildi.

İki Enantiomerin İki Yüzü

Aynı molekülün iki enantiomeri, biyolojik etki bakımından birbirinden tamamen ayrışacak şekilde kodlanmıştır

(R)-Talidomid

Terapötik etkiye sahip form — sedatif ve anti-emetik etkileri sağlar

(S)-Talidomid

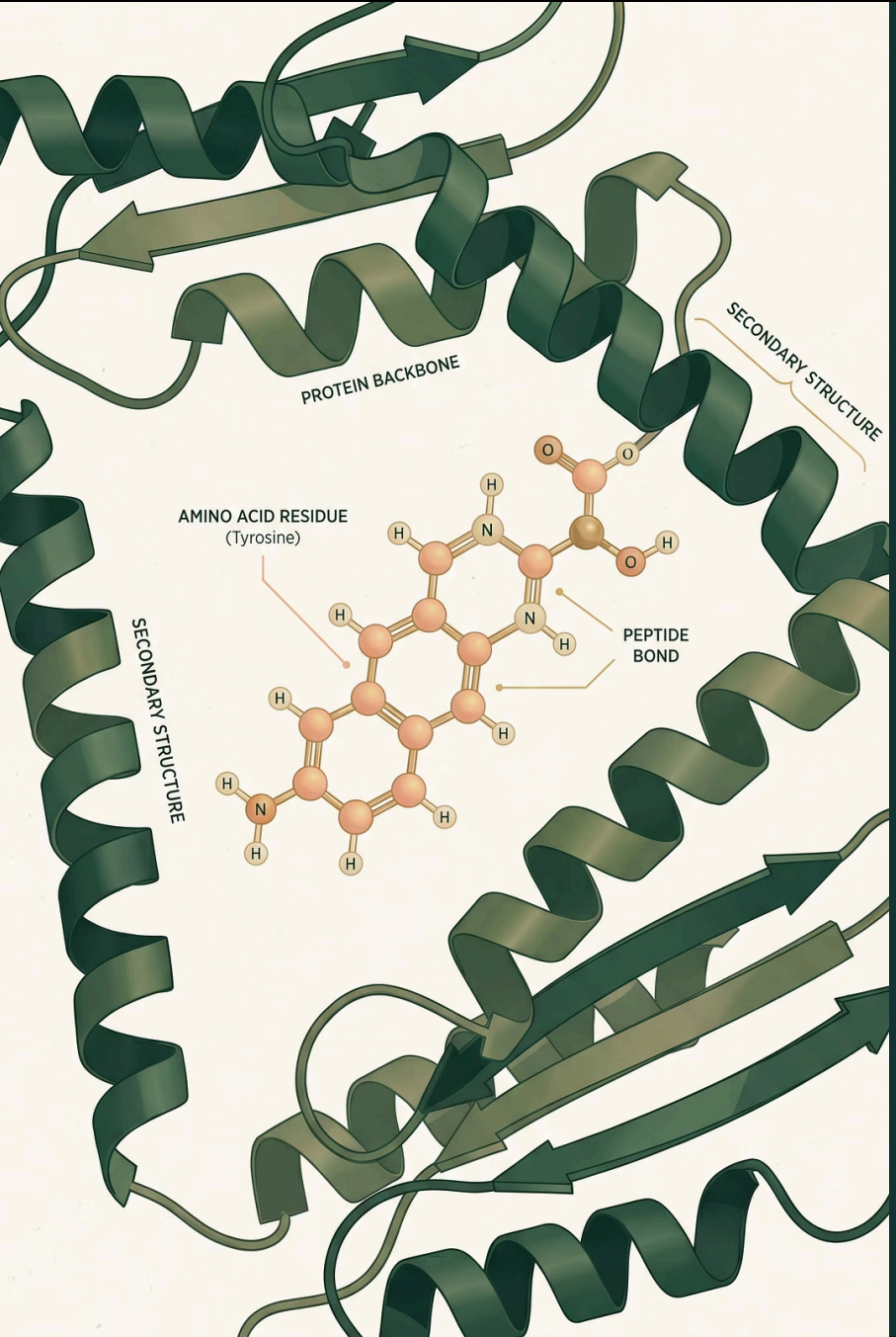
Güçlü bir teratojen — embriyonik gelişimi durdurur, sakatlıklara yol açar

⊗ Hastaya saf (R)-Talidomid verilse bile sorun çözülmüş olmaz: vücut içinde (in vivo) bu molekül (S)-formuna dönüşebilir. Karaciğer enzimleri ve kan albümini, kiral inversiyonu (rasemizasyonu) gerçekleştirir

Cereblon ve SALL4: Mekanizmanın Çözülmesi

Talidomidin teratojenik mekanizması olayın üzerinden 50 yıl geçtikten sonra, 2010'lu yıllarda tam olarak aydınlatılabildi

- Talidomid'in doğrudan hedefi **Cereblon (CRBN)** adlı proteindir — E3 ubikitin ligaz kompleksinin bir parçasıdır; görevi yıkılacak proteinleri ubikitin etiketiyle işaretlemektir
- Talidomid bir "moleküler yapıştırıcı" gibi Cereblon yüzeyine bağlanır ve yüzey geometrisini değiştirir
- (S)-Talidomid, Cereblon'un **Tri-Trp cebine** (W380, W386, W400) (R)-enantiomerine göre 10 kat daha güçlü bağlanır
- Bu bağlanma, uzuv oluşumu için kritik transkripsiyon faktörü **SALL4**'ü tuzağa düşürür ve yıkıma gönderir; SALL4 ortadan kalkınca uzuv oluşum emri verilemez



Tek Bir Amino Asidin Farkı

Kristalografik analizler, SALL4'teki "çinko parmak" (zinc finger) motifinin Talidomid-Cereblon kompleksine bağlandığını ortaya koymuştur

İnsan SALL4

Bağlanma motifinde spesifik **glisin (Gly)** amino asidi bulunur — Talidomid bağlanması için kritik

Fare SALL4

Bu pozisyonda glisin yerine başka bir amino asit yer alır — tek atomik fark

Sonuç

Fareler Talidomid'in teratojenik etkisine dirençlidir — bu yüzden hayvan deneyleri tehlikeyi önceden ortaya koyamamıştı

> Her canlının kendine özgü bir tasarımı olduğu ve her birinin ayrı ayrı kodlandığı bu tek amino asit farkıyla somutlaşmaktadır

Koku Reseptörlerinde Kiral Ayrım: Karvon

Koku reseptörleri (Olfactory Receptors - ORs), G-Protein Kenetli Reseptör (GPCR) ailesinden homokiral proteinlerdir; kiral moleküllere seçici yanıt verirler

Karvon Enantiomerleri — Aynı Formül, Farklı Koku

İnsan koku reseptörü **OR1A1**'in bağlanma cebindeki 11 spesifik amino asit bu ayrımı sağlar; izopropenil grubunun farklı yönelimi reseptörü farklı konformasyona sokar ve beyne farklı sinyal iletilir

(R)-(-)-Karvon

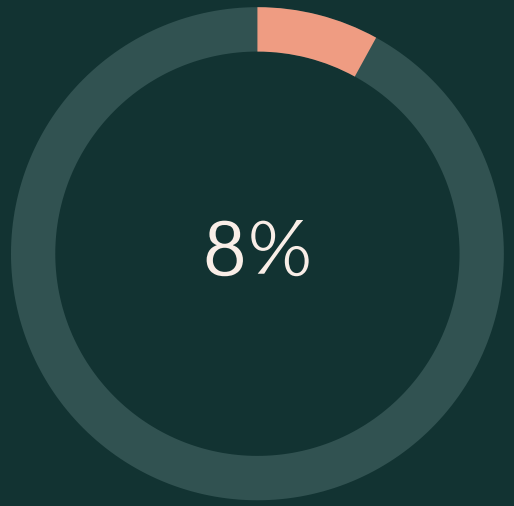
Nane (spearmint) kokusu — ferahlatıcı, tatlı

(S)-(+)-Karvon

Kimyon (caraway) kokusu — baharatlı, sıcak

Karvon Algısında Bireysel Farklılıklar

OR1A1 reseptöründeki genetik varyasyonlar (polimorfizmler), koku algısını kişiden kişiye farklılaştırır



Spesifik Anozmi

Toplumun yaklaşık %8'i (R)-karvonun kokusunu alamaz, ancak (S)-karvonu alabilir

Bu durum, koku algısının salt öznel bir deneyim olmadığını; moleküler düzeyde kodlanmış kesin bir biyokimya olduğunu göstermektedir

Koku "öznel" değildir — reseptör proteininin kiral geometrisi tarafından belirlenen nesnel bir biyokimyasal olgudur

CITRUS SINENSIS (ORANGE)

CITRUS LIMON (LEMON)

Limonen: Aynı Formül, Farklı Dünya

Limonen enantiomerleri, karvonla benzer bir kiral ayrışım örüntüsü sergiler

(R)-(+)-Limonen

Portakal kabuğu kokusu — tatlı, narenciye

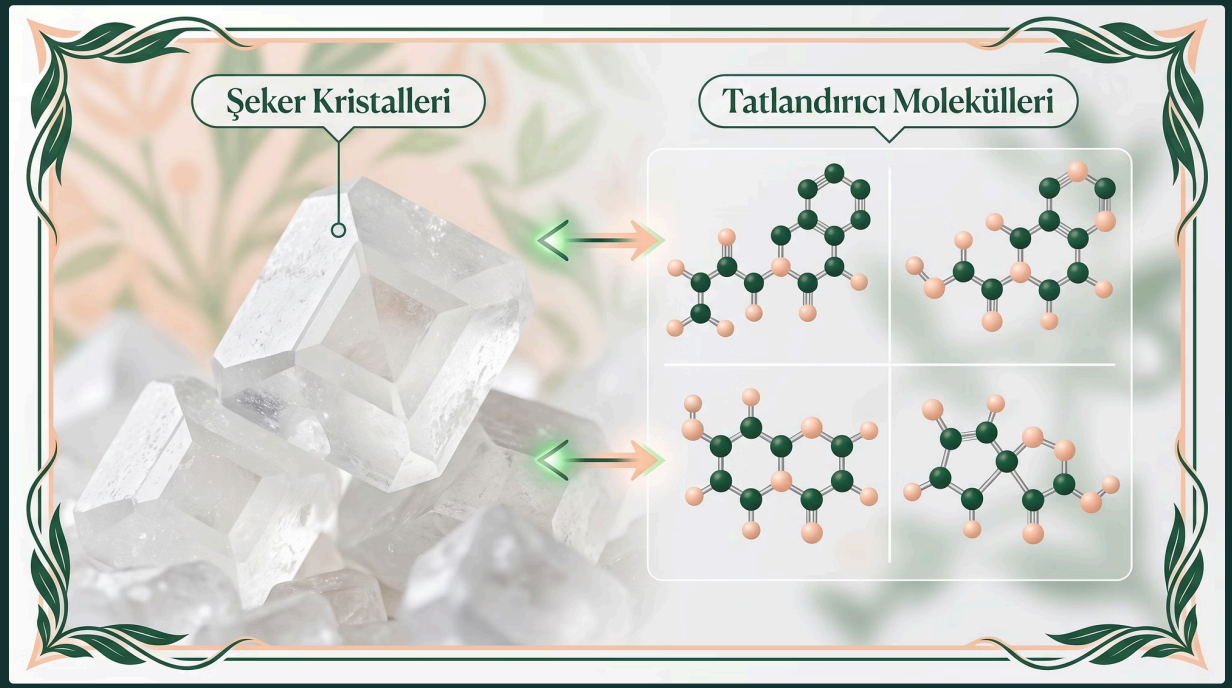
(S)-(−)-Limonen

Limon / çam kokusu — keskin, asidik

> Aynı atomların yalnızca uzaydaki dizilişiyle "portakal" ile "limon" gibi birbirinden bu denli farklı algıların ortaya çıkması, atomların ötesinde bir kodlama katmanının varlığına işaret eder

Tat Reseptörlerinde Kiralite: Aspartam

Tat reseptörleri de kiral yapılara karşı yüksek seçicilik gösterecek şekilde kodlanmıştır



Aspartam iki amino asitten (L-aspartik asit ve L-fenilalanin) oluşan bir dipeptit metil esteridir

L-L Formu

Şekerden **200 kat** daha tatlıdır — tek aktif form

L-D veya D-L Formu

Tatlılık tamamen ortadan kalkar ve molekül **acılaşır**

Tat Reseptörlerinde Kiralite: D- ve L-Amino Asitler

Doğadaki amino asit kiral tercihinin tat algısına yansıması, sistemin bütüncül kodlamasını gösterir

- Doğada proteinlerin yapısında bulunan **L-amino asitlerin** çoğu "acı" veya "tatsız" olarak algılanır
- Doğada nadir bulunan **D-amino asitlerin** çoğu ise "tatlıdır"; örneğin D-Triptofan, L-Triptofan'dan çok daha tatlıdır
- Tatlı tat reseptörü **T1R2/T1R3 heterodimeri**nin Venus Flytrap Domain bölgesi, D-amino asitlerin ve D-glikozun sterik yapısına uygun biçimde kodlanmıştır
- L-amino asitler bu cebe uymaz; bunun yerine acı tat reseptörlerini (T2R ailesi) ya da umami reseptörünü (T1R1/T1R3) uyarırlar

CISS Etkisi: Kiralitenin Kuantum Boyutu

Kiral Uyarılmış Spin Seçiciliği (CISS), Ron Naaman ve ekibi tarafından ortaya konulmuş, kiralitenin kuantum mekaniksel boyutunu açığa çıkaran bir olgudur

Elektron Kiral Moleküle Girer

DNA sarmalı veya alfa-heliks protein gibi kiral bir yapıdan geçen elektron

Spin Filtresi Devreye Girer

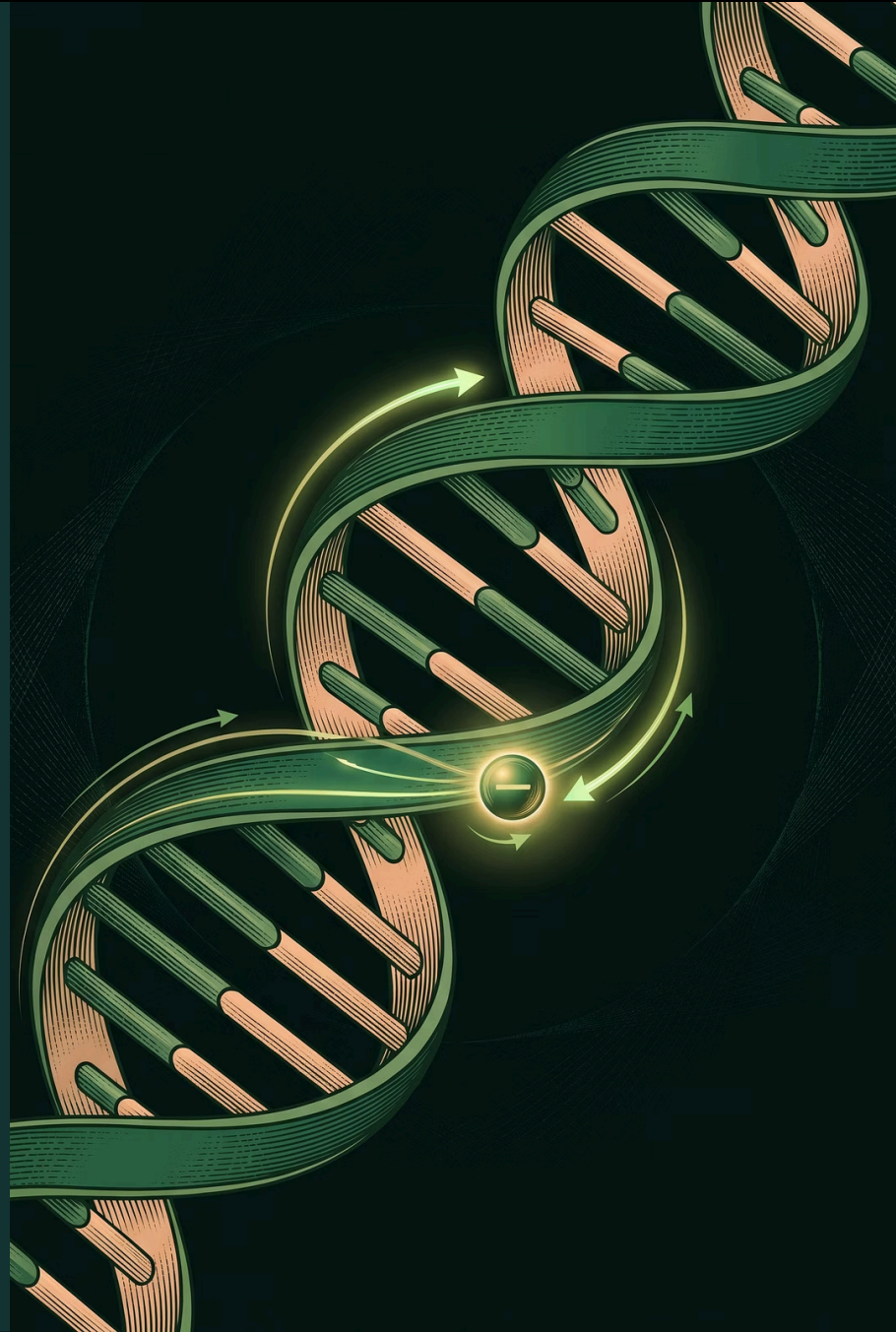
Molekülün kiralitesi bir **spin filtresi** gibi işlev görür — tıpkı yivli bir namludan çıkan mermi gibi

Spin Polarizasyonu Oluşur

Elektronlar kiral molekülden geçerken spin polarize olur — belirli bir yöne dönerler

Eşleşme Zorunluluğu

Spin yönü ile molekülün kiralitesi eşleşmek zorundadır



CISS'in Biyolojik Sonuçları

CISS etkisi, biyolojik sistemlerin işleyişinde üç kritik düzlemde belirleyici bir rol üstlenmek üzere konumlandırılmıştır

Verimli Elektron Transferi

CISS, fotosentez ve solunum zincirinde elektron geri saçılmasını (backscattering) engeller; doğada elektron transferi %100'e yakın verimle gerçekleşir

Oksidatif Stresin Önlenmesi

Yalnızca doğru spin durumundaki elektronların reaksiyona girmesine izin verilir; reaktif oksijen türlerinin (ROS) oluşumu azaltılır

Biyomoleküler Tanıma

İki kiral molekül birbirine yaklaştığında oluşan spin bağımlı elektron alışverişi, doğru enantiomerlerin "uzaktan tanınmasını" sağlar — protein katlanması ve enzim-substrat etkileşimi için kritiktir

Proton Transferi ve Kiral Senkronizasyon

2025 tarihli PNAS çalışması, lizozim kristallerinde kiralitenin kuantum düzeyindeki rolünü yeni bir boyutuyla ortaya koymuştur

Proton Transferi Kontrolü

Lizozim kristallerinde **proton transferi** de elektron spini ile kontrol edilmektedir

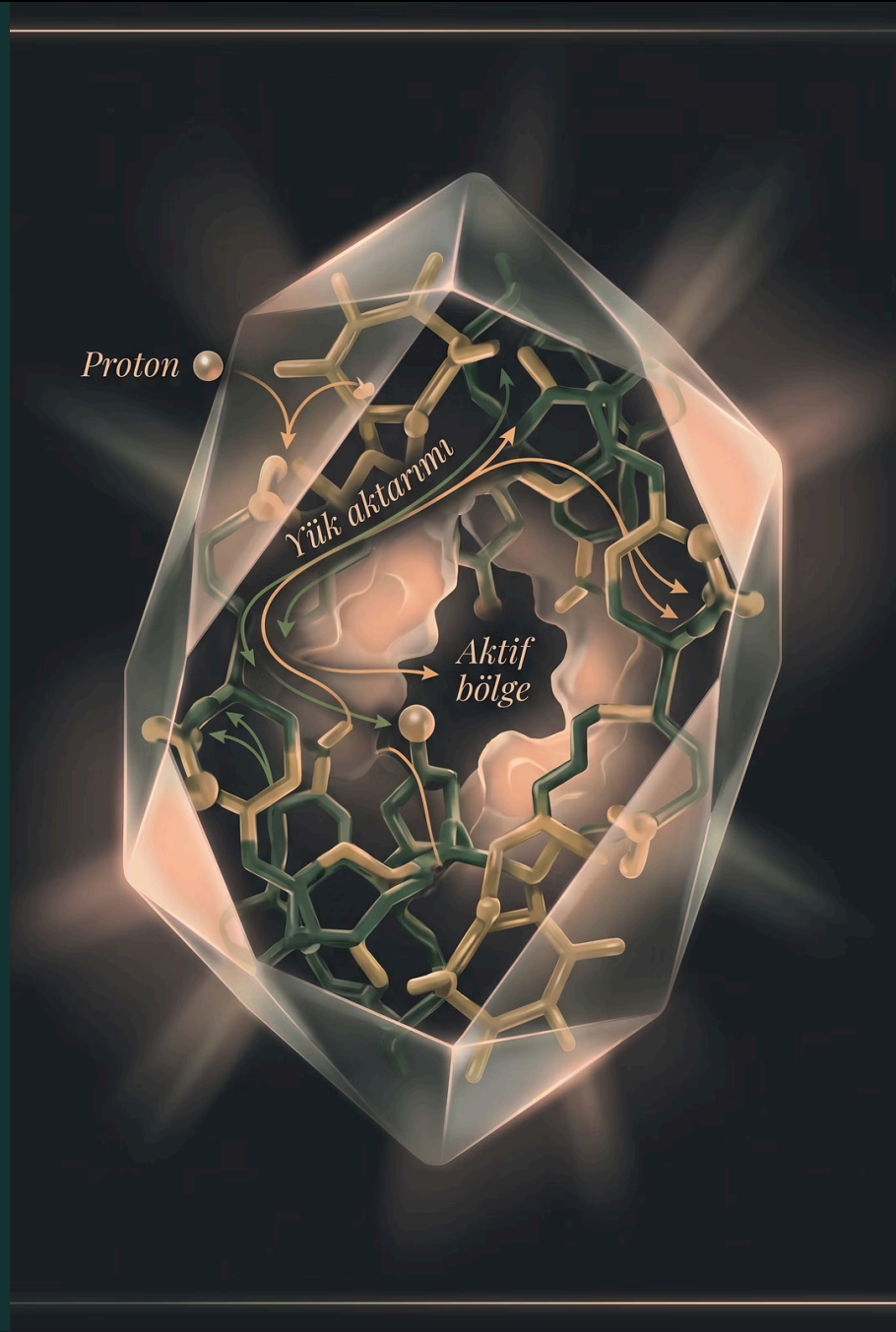
Kuantum Senkronizasyon

Proton ve elektron hareketleri, kiral yapı sayesinde **senkronize** biçimde düzenlenir

ATP Sentezi Bağlantısı

Bu bulgu, yaşamın enerji üretim mekanizmalarının (ATP sentezi gibi) temelinde kiralitenin yer aldığını göstermektedir

> Şuursuz moleküllerin, kuantum fiziğinin yasalarını "bilerek" heliks şeklinde kıvrıldığını iddia etmek akla zıttır; bu yapı, maddeye ve enerjiye hükmeden bir İlim'in eseri olarak okunabilir



Kiral Anahtar Stratejisi

Talidomid dersinden sonra ilaç endüstrisinde rasemik karışım dönemi kapanmış, **tek enantiomer (Chiral Switch)** dönemi başlamıştır

Daha Düşük Doz, Daha Yüksek Etki

Yalnızca işe yarayan yarı (eutomer) verildiğinden kimyasal yük yarı yarıya azalır

Yan Etkilerin Eliminasyonu

Zararlı diğer yarı (distomer) vücuda sokulmamış olur

Örnekler

Rasemik Form	Tek Enantiomer	Avantaj
Sitalopram	Essitalopram	Yalnızca (S)-izomeri etkili
Omeprazol	Esomeprazol	(S)-izomeri karaciğerde daha yavaş yıkılır
Ketamin	Esketamin (Spravato)	(S)-ketamin FDA onaylı depresyon tedavisi

2024 FDA Onaylarında Kiralite

2024 yılında FDA tarafından onaylanan küçük moleküllü ilaçların büyük çoğunluğu kiral olup neredeyse tamamı tek enantiomer olarak onaylanmıştır

Resmetirom (Rezdiffra)

Karaciğer yağlanması (MASH) tedavisinde kullanılan, tiroid hormonu reseptörü-beta seçici kiral agonist

Tovorafenib (Ojemda)

Beyin tümörlerinde kullanılan kiral kinaz inhibitörü

Mavorixafor (Xolremdi)

WHIM sendromu için onaylanan, CXCR4 reseptörüne bağlanan kiral molekül

Döteryum Destekli Kiral Anahtar

Deuterium-Enabled Chiral Switching: Kiral merkezin kararlılığını artıran yeni nesil bir teknoloji olarak geliştirilmektedir

Hidrojen → Döteryum

Kiral merkezdeki hidrojen atomu, daha ağır izotopu olan **döteryum** ile değiştirilir

Yapı Korunur

Molekülün kimyasal yapısı bozulmaz; ancak kiral merkezin kararlılığı artar

Rasemizasyon Engellenir

Vücut içinde diğer enantiomere dönüşüm (rasemizasyon) engellenir

Güvenli Moleküller

Talidomid türevleri gibi riskli molekülleri daha güvenli kılmak amacıyla uygulanmaktadır

Kiralitenin Bütüncül Okunması: Sentez

Bu derste işlenen her mekanizma, kiralitenin biyolojik sistemlerdeki derin anlamını farklı bir katmandan ortaya koymuştur

→ Homokiralite

Atomların doğasında bulunmayan yön tercihi, kimyasal engellerin (kiral amnezi, çapraz inhibisyon) de gösterdiği üzere dışarıdan bir müdahale olmadan aşılamaz

→ Reseptör Uyumu

Easson-Stedman modeli, enantiomerlerin bağlanma farkını termodinamik bir kesinlikle temellendirmiştir; reseptörler ve ligandlar aynı tezgâhtan çıkmış gibi birbirini tanır

→ CISS Etkisi

Biyolojik sistem yalnızca kimyasal değil kuantum mekaniksel düzeyde de optimize edilmiştir; kiralite enerjinin israfsız kullanımını sağlayan bir araç olarak konumlandırılmıştır

→ Duyusal Kodlama

Portakal ile limon, nane ile kimyon, tatlı ile acı farkı atomlarda değil, dizilişin içindeki sanatta gizlidir

→ Talidomid Dersi

Bu hassas dengeye yapılan dikkatsiz müdahalenin bedeli tarihe kazınmıştır; modern kiral anahtar teknolojileri bu düzeni anlama çabasının ürünüdür